

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Naveruclif 5 mg/ml pó para dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Após a reconstituição, cada ml de dispersão contém 5 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para dispersão para perfusão (pó para perfusão).

A dispersão reconstituída tem um pH de 6-7,5 e uma osmolalidade de 300-380 mOsm/kg.

Pó ou aglomerado liofilizado de cor branca a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Naveruclif em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma da mama metastático em doentes adultos que falharam a terapêutica de primeira linha para a doença metastática e para os quais a terapêutica padrão com antraciclina não é indicada (ver secção 4.4).

Naveruclif em associação com a gemcitabina é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas.

Naveruclif em associação com carboplatina é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células que não são candidatos a cirurgia potencialmente curativa e/ou radioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Naveruclif só deve ser administrado sob a supervisão de um oncologista qualificado, em unidades especializadas na administração de agentes citotóxicos. Não deve ser substituído por ou utilizado com outras formulações de paclitaxel.

Posologia

Carcinoma da mama

A dose recomendada de Naveruclif é de 260 mg/m², administrada por via intravenosa ao longo de 30 minutos, a cada 3 semanas.

Ajustes da dose durante o tratamento do carcinoma da mama

Os doentes que tenham neutropenia grave (contagem de neutrófilos < 500 células/mm³ durante uma semana ou mais) ou neuropatia sensorial grave durante a terapêutica com Naveruclif devem reduzir a dose para 220 mg/m² nos ciclos subsequentes. Após recorrência de neutropenia grave ou neuropatia sensorial grave, deve efetuar-se uma redução adicional da dose para 180 mg/m². Naveruclif não deve ser administrado até que a contagem de neutrófilos recupere para > 1500 células/mm³. No caso de

neuropatia sensorial de grau 3, o tratamento deve ser suspenso até à resolução para grau 1 ou 2, seguido de uma redução na dose para todos os ciclos subsequentes.

Adenocarcinoma do pâncreas

A dose recomendada de Naveruclif em associação com gemcitabina é de 125 mg/m² administrada por via intravenosa durante 30 minutos nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. A dose recomendada concomitante de gemcitabina é de 1000 mg/m² administrada por via intravenosa durante 30 minutos imediatamente após terminar a administração de Naveruclif nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

Ajustes da dose durante o tratamento do adenocarcinoma do pâncreas

Tabela 1: Reduções do nível de dose em doentes com adenocarcinoma do pâncreas

| Nível de dose | Dose de Naveruclif (mg/m ²) | Dose de gemcitabina (mg/m ²) |
|---|---|--|
| Dose total | 125 | 1000 |
| 1.ª redução do nível de dose | 100 | 800 |
| 2.ª redução do nível de dose | 75 | 600 |
| Se for necessária uma redução adicional da dose | Descontinuar o tratamento | Descontinuar o tratamento |

Tabela 2: Modificações posológicas no caso de neutropenia e/ou trombocitopenia no início de um ciclo ou durante um ciclo em doentes com adenocarcinoma do pâncreas

| Dia do ciclo | Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) (células/mm ³) | | Contagem de plaquetas (células/mm ³) | Dose de Naveruclif | Dose de gemcitabina |
|--|---|----|--|---|---------------------|
| Dia 1 | < 1500 | OU | < 100 000 | Adiar as doses até à recuperação | |
| Dia 8 | ≥ 500 mas < 1000 | OU | ≥ 50 000 mas < 75 000 | Reduzir as doses 1 nível de dose | |
| | < 500 | OU | < 50 000 | Suspender as doses | |
| Dia 15: Se as doses do Dia 8 foram administradas sem modificação: | | | | | |
| Dia 15 | ≥ 500 mas < 1000 | OU | ≥ 50 000 mas < 75 000 | Tratar com o nível de dose do Dia 8 e depois com fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses 1 nível de dose com base nas doses do Dia 8 | |
| | < 500 | OU | < 50 000 | Suspender as doses | |
| Dia 15: Se as doses do Dia 8 foram reduzidas: | | | | | |
| Dia 15 | ≥ 1000 | E | ≥ 75 000 | Voltar aos níveis de dose do Dia 1 e depois com fatores de crescimento de leucócitos OU Tratar com as mesmas doses do Dia 8 | |
| | ≥ 500 mas < 1000 | OU | ≥ 50 000 mas < 75 000 | Tratar com os níveis de dose do Dia 8 e depois com fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses 1 nível de dose com base nas doses do Dia 8 | |
| | < 500 | OU | < 50 000 | Suspender as doses | |

| | | | | |
|---|-------------------------|----|--------------------------------|--|
| | | | | |
| Dia 15: Se as doses do Dia 8 tiverem sido suspensas: | | | | |
| Dia 15 | ≥ 1000 | E | $\geq 75\ 000$ | Voltar aos níveis de dose do Dia 1 e depois com fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses 1 nível de dose com base nas doses do Dia 1 |
| | ≥ 500 mas < 1000 | OU | $\geq 50\ 000$ mas $< 75\ 000$ | Reduzir 1 nível de dose e depois com fatores de crescimento de leucócitos OU Reduzir as doses 2 níveis de dose com base nas doses do Dia 1 |
| | < 500 | OU | $< 50\ 000$ | Suspender as doses |

Abreviaturas: CAN=Contagem absoluta de neutrófilos (ANC=Absolute Neutrophil Count); leucócitos (WBC=White blood cells)

Tabela 3: Modificações posológicas para outras reações adversas ao medicamento em doentes com adenocarcinoma do pâncreas

| Reação adversa ao medicamento (RAM) | Dose de Naveruclif | Dose de gemcitabina |
|---|--|----------------------------|
| Neutropenia febril: grau 3 ou 4 | Suspender as doses até a febre se resolver e a CAN for ≥ 1500 ; continuar no nível de dose mais baixo seguinte ^a | |
| Neuropatia periférica: grau 3 ou 4 | Suspender a dose até melhorar para \leq grau 1; continuar no nível de dose mais baixo seguinte ^a | Tratar com a mesma dose |
| Toxicidade cutânea: grau 2 ou 3 | Reduzir para o nível de dose mais baixo seguinte ^a ; descontinuar o tratamento se a RAM persistir | |
| Toxicidade gastrointestinal: Mucosite ou diarreia de grau 3 | Suspender as doses até melhorar para \leq grau 1; continuar no nível de dose seguinte mais baixo ^a | |

^aVer a Tabela 1 para as reduções dos níveis posológicos

Cancro do pulmão de não pequenas células:

A dose recomendada de Naveruclif é de 100 mg/m², administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias. A dose recomendada de carboplatina corresponde a uma AUC = 6 mg•min/ml apenas no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias, com início imediatamente após o fim da administração de Naveruclif.

Ajustes da dose durante o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células:

Naveruclif não deve ser administrado no Dia 1 de um ciclo até que a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) seja ≥ 1500 células/mm³ e a contagem de plaquetas $\geq 100\ 000$ células/mm³. Para cada dose semanal subsequente de Naveruclif, os doentes terão de ter uma CAN ≥ 500 células/mm³ e plaquetas $> 50\ 000$ células/mm³ ou a dose terá de ser suspensa até as contagens recuperarem. Quando as contagens tiverem recuperado, retome a administração da dose na semana seguinte de acordo com os critérios da Tabela 4. Reduza a dose subsequente apenas se os critérios da Tabela 4 forem cumpridos.

Tabela 4: Reduções de dose para toxicidades hematológicas em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células

| Toxicidade hematológica | Ocorrência | Dose de Naveruclif (mg/m ²) ¹ | Dose de carboplatina (AUC mg•min/ml) ¹ |
|---|------------|--|---|
| Nadir da CAN < 500/mm ³ com febre neutropénica > 38 °C OU Atraso do ciclo seguinte devido a neutropenia persistente ² (Nadir da CAN < 1500/mm ³) OU Nadir da CAN < 500/mm ³ durante > 1 semana | Primeira | 75 | 4,5 |
| | Segunda | 50 | 3,0 |
| | Terceira | Descontinuar o tratamento | |
| Nadir das plaquetas < 50 000/mm ³ | Primeira | 75 | 4,5 |
| | Segunda | Descontinuar o tratamento | |

¹No Dia 1 do ciclo de 21 dias reduza simultaneamente a dose de Naveruclif e carboplatina. Nos Dias 8 ou 15 do ciclo de 21 dias reduza a dose de Naveruclif; reduza a dose de carboplatina no ciclo subsequente.

²Máximo de 7 dias após a dose programada do Dia 1 do ciclo seguinte.

No caso de toxicidade cutânea de grau 2 ou 3, diarreia de grau 3 ou mucosite de grau 3, interrompa o tratamento até a toxicidade melhorar para ≤ grau 1, depois reinicie o tratamento de acordo com as diretrizes da Tabela 5. No caso de neuropatia periférica ≥ grau 3, suspenda o tratamento até resolução para ≤ grau 1. O tratamento pode ser retomado nos ciclos subsequentes com o nível de dose seguinte mais baixo, de acordo com as diretrizes da Tabela 5. No caso de qualquer outra toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4, interrompa o tratamento até a toxicidade melhorar para ≤ grau 2, depois reinicie o tratamento de acordo com as diretrizes da Tabela 5.

Tabela 5: Reduções da dose para toxicidades não hematológicas em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células

| Toxicidade não hematológica | Ocorrência | Dose de Naveruclif (mg/m ²) ¹ | Dose de carboplatina (AUC mg•min/ml) ¹ |
|--|------------|--|---|
| Toxicidade cutânea de grau 2 ou 3 Diarreia de grau 3 Mucosite de grau 3 Neuropatia periférica ≥ grau 3 Qualquer outra toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4 | Primeira | 75 | 4,5 |
| | Segunda | 50 | 3,0 |
| | Terceira | Descontinuar o tratamento | |
| Toxicidade cutânea, diarreia ou mucosite de grau 4 | Primeira | Descontinuar o tratamento | |

¹No Dia 1 do ciclo de 21 dias reduza simultaneamente a dose de Naveruclif e carboplatina. Nos Dias 8 ou 15 do ciclo de 21 dias reduza a dose de Naveruclif; reduza a dose de carboplatina no ciclo subsequente.

Populações especiais

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a ≤ 1,5 x o limite superior do normal (LSN) e aspartato aminotransferase [AST] ≤ 10 x LSN) não requerem ajuste posológico, independentemente da indicação. Estes doentes devem ser tratados com as mesmas doses utilizadas para doentes com função hepática normal.

Em doentes com cancro da mama metastático e doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com compromisso hepático moderado a grave (valores de bilirrubina total > 1,5 a ≤ 5 x LSN e AST ≤ 10 x LSN), recomenda-se uma redução de dose em 20%. Nestes casos, a dose poderá ser posteriormente aumentada para a que é utilizada em doentes com função hepática normal, se o doente tolerar o tratamento durante pelo menos dois ciclos (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas com compromisso hepático moderado a grave, não existem dados suficientes para permitir recomendações posológicas (ver secções 4.4 e 5.2).

Em doentes com uma bilirrubina total $> 5 \times$ LSN ou AST $> 10 \times$ LSN, não existem dados suficientes para permitir recomendações posológicas, independentemente da indicação (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose inicial de Naveruclif em doentes com compromisso ligeiro a moderado da função renal (depuração da creatinina estimada ≥ 30 a < 90 ml/min). Não existem dados suficientes para efetuar recomendações de ajuste de dose de Naveruclif em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (depuração da creatinina estimada < 30 ml/min) (ver secção 5.2).

Idosos

Não se recomendam reduções adicionais da dose em doentes com 65 anos e mais de idade, além das recomendadas para todos os doentes.

Dos 229 doentes incluídos no estudo aleatorizado que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, em monoterapia, para o carcinoma da mama, 13% tinham pelo menos 65 anos de idade e $< 2\%$ tinham 75 anos de idade e mais. Não houve uma ocorrência notória de toxicidades com maior frequência em doentes com pelo menos 65 anos de idade que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. Contudo, uma análise subsequente em 981 doentes a receberem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, em monoterapia, para o carcinoma da mama metastático, dos quais 15% tinham ≥ 65 anos de idade e 2% tinham ≥ 75 anos de idade, mostrou uma maior incidência de epistaxe, diarreia, desidratação, fadiga e edema periférico em doentes com ≥ 65 anos de idade.

No estudo aleatorizado, dos 421 doentes com adenocarcinoma do pâncreas que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina, 41% tinham 65 anos e mais de idade e 10% tinham 75 anos e mais de idade. Em doentes com 75 anos e mais de idade que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e gemcitabina, verificou-se uma incidência mais elevada de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento (ver secção 4.4). Os doentes com adenocarcinoma do pâncreas com 75 anos e mais de idade devem ser cuidadosamente avaliados antes de se considerar o tratamento (ver secção 4.4).

Dos 514 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com carboplatina no estudo aleatorizado, 31% tinham 65 ou mais anos de idade e 3,5% tinham 75 ou mais anos de idade. Os eventos de mielossupressão, neuropatia periférica e artralgia foram mais frequentes em doentes com 65 ou mais anos de idade, em comparação com doentes com menos de 65 anos de idade. A experiência com a utilização de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina em doentes com 75 anos de idade ou mais é limitada.

Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos com dados de 125 doentes com tumores sólidos avançados indicam que os doentes com ≥ 65 anos de idade podem ser mais suscetíveis de desenvolverem neutropenia no primeiro ciclo de tratamento.

População pediátrica

A segurança e eficácia de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em crianças e adolescentes com 0 a menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Não existe utilização relevante das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica na população pediátrica para a indicação de carcinoma metastático da mama, adenocarcinoma do pâncreas ou cancro do pulmão de não pequenas células.

Modo de administração

Naveruclif é para utilização por via intravenosa. Administrar a dispersão reconstituída de Naveruclif por via intravenosa utilizando um dispositivo de perfusão incorporando um filtro de 15 µm. Após a administração, recomenda-se a irrigação da linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para assegurar a administração da dose completa.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Aleitamento (ver secção 4.6).

Doentes com contagem basal de neutrófilos < 1500 células/mm³.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Naveruclif é uma formulação de paclitaxel em nanopartículas ligadas à albumina, que poderá ter propriedades farmacológicas substancialmente diferentes de outras formulações de paclitaxel (ver secções 5.1 e 5.2). Não deve ser substituído por ou utilizado com outras formulações de paclitaxel.

Hipersensibilidade

Foram notificados casos raros de reações de hipersensibilidade graves, incluindo acontecimentos muito raros de reações anafiláticas com desfecho fatal. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado, deve ser iniciado tratamento sintomático, e o doente não deve voltar a ser tratado com paclitaxel.

Hematologia

As nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica causam frequentemente supressão da medula óssea (sobretudo neutropenia). A neutropenia é dependente da dose e a toxicidade é limitante da dose. Deve efetuar-se uma monitorização frequente da contagem das células sanguíneas durante a terapêutica com Naveruclif. Os doentes não devem voltar a ser tratados com ciclos subsequentes de Naveruclif até que os neutrófilos recuperem para > 1500 células/mm³ e as plaquetas recuperem para > 100 000 células/mm³ (ver secção 4.2).

Neuropatia

A neuropatia sensorial ocorre frequentemente com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, ainda que o desenvolvimento de sintomas graves seja menos comum. Normalmente, a ocorrência de neuropatia sensorial de grau 1 ou 2 não requer uma redução da dose. Caso se desenvolva neuropatia sensorial de grau 3 quando Naveruclif é utilizado em monoterapia, deve suspender-se o tratamento até à resolução para grau 1 ou 2, e recomenda-se seguidamente redução de dose para todos os ciclos subsequentes de Naveruclif (ver secção 4.2). No caso de se desenvolver neuropatia periférica de grau 3 ou mais elevado, durante a utilização de Naveruclif em associação com gemcitabina, suspenda Naveruclif; continue o tratamento com gemcitabina na mesma dose. Reinicie Naveruclif numa dose reduzida quando a neuropatia periférica melhorar para grau 0 ou 1 (ver secção 4.2). Se se desenvolver neuropatia periférica de grau 3 ou superior na utilização de Naveruclif em associação com carboplatina, o tratamento deverá ser suspenso até melhoria para grau 0 ou 1, seguido de uma redução da dose para todos os ciclos subsequentes de Naveruclif e carboplatina (ver secção 4.2).

Sépsis

A sépsis foi notificada numa frequência de 5% em doentes com ou sem neutropenia que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina. As complicações devidas ao cancro do pâncreas subjacente, especialmente obstrução biliar ou presença de

stent biliar, foram identificadas como fatores contribuintes significativos. Se um doente ficar febril (independentemente da contagem de neutrófilos), inicie o tratamento com antibióticos de largo espectro. No caso de neutropenia febril, suspenda Naveruclif e a gemcitabina até a febre se resolver e a CAN for ≥ 1500 células/mm³, depois reinicie o tratamento em níveis de dose reduzidos (ver secção 4.2).

Pneumonite

A pneumonite ocorreu em 1% dos doentes quando as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foram utilizadas em monoterapia e em 4% dos doentes quando as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foram utilizadas em associação com gemcitabina. Monitorize cuidadosamente todos os doentes quanto à presença de sinais e sintomas de pneumonite. Depois de excluir uma etiologia infecciosa e estabelecer o diagnóstico de pneumonite, descontinue permanentemente o tratamento com Naveruclif e gemcitabina e inicie prontamente o tratamento apropriado e medidas de suporte adequadas (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Como a toxicidade de paclitaxel pode aumentar com o compromisso hepático, deve efetuar-se com precaução a administração de Naveruclif em doentes com compromisso hepático. Os doentes com compromisso hepático poderão ter um risco aumentado de toxicidade, sobretudo devido a mielossupressão; esses doentes devem ser cuidadosamente monitorizados no que respeita ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.

Naveruclif não é recomendado em doentes com uma bilirrubina total > 5 x LSN ou uma AST > 10 x LSN. Para além disso, Naveruclif não é recomendado em doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas com compromisso hepático moderado a grave (bilirrubina total $> 1,5$ x LSN e AST ≤ 10 x LSN) (ver secção 5.2).

Cardiotoxicidade

Foram notificados casos raros de insuficiência cardíaca congestiva e de disfunção ventricular esquerda em indivíduos medicados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. A maior parte dos indivíduos tinha sido previamente exposta a medicamentos cardiotoxicos, como as antraciclina, ou tinham história cardíaca subjacente. Assim, os doentes a receber Naveruclif devem ser cuidadosamente monitorizados pelos médicos no que respeita à ocorrência de acontecimentos cardíacos.

Metástases a nível do SNC

A eficácia e segurança das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em doentes com metástases no sistema nervoso central (SNC) não foram estabelecidas. Em geral, as metástases no SNC não são bem controladas pela quimioterapia sistémica.

Sintomas gastrointestinais

Caso os doentes tenham náuseas, vómitos e diarreia após a administração de Naveruclif, poderão ser tratados com antieméticos e agentes obstipantes habitualmente utilizados.

Afeções oculares

Foi notificado edema macular cistóide (EMC) em doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. Os doentes com visão reduzida visual devem ser rapidamente submetidos a um exame oftalmológico completo. Caso seja diagnosticado EMC, o tratamento com Naveruclif deve ser descontinuado e iniciado tratamento apropriado (ver secção 4.8).

Doentes com 75 anos e mais de idade

Em doentes com 75 anos e mais de idade, não se demonstrou qualquer benefício do tratamento de associação de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e gemcitabina em comparação com a gemcitabina em monoterapia. Nos doentes muito idosos (≥ 75 anos) que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e gemcitabina, verificou-se uma incidência mais elevada de reações adversas graves e de reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento incluindo toxicidades hematológicas, neuropatia periférica, diminuição do apetite e desidratação. Os doentes com adenocarcinoma do pâncreas com 75 anos e mais de idade devem ser cuidadosamente avaliados quanto à sua capacidade de tolerar Naveruclif em associação com gemcitabina, tendo consideração especial pelo estado geral, comorbilidades e maior risco de infeções (ver secção 4.2 e 4.8).

Outras

Apesar de estarem disponíveis dados limitados, não foi demonstrado um benefício claro em termos do prolongamento global da sobrevivência em doentes com adenocarcinoma do pâncreas com níveis normais de CA 19-9 antes do início do tratamento com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e gemcitabina (ver secção 5.1).

O erlotinib não deve ser coadministrado com Naveruclif mais gemcitabina (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O metabolismo do paclitaxel é catalisado, em parte, pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450 (ver secção 5.2). Por conseguinte, na ausência de um estudo farmacocinético de interação medicamentosa, deve ter-se cuidado ao administrar paclitaxel concomitantemente com medicamentos que se saiba inibirem a CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir e nelfinavir), uma vez que a toxicidade de paclitaxel pode ser aumentada em função da maior exposição ao paclitaxel. A administração concomitante de paclitaxel com medicamentos que se saiba induzirem a CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina) não é recomendada, uma vez que a eficácia pode ser afetada em função das menores exposições ao paclitaxel.

O paclitaxel e a gemcitabina não partilham uma via metabólica comum. A depuração do paclitaxel é determinada principalmente pelo metabolismo mediado pelas CYP2C8 e CYP3A4 seguido de excreção biliar, enquanto a gemcitabina é inativada pela citidina desaminase seguida de excreção urinária. As interações farmacocinéticas entre Naveruclif e a gemcitabina não foram avaliadas no ser humano.

Foi conduzido um estudo de farmacocinética com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e a carboplatina em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células. Não ocorreram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e a carboplatina.

Naveruclif é indicado como monoterapia para o carcinoma da mama, em associação com a gemcitabina para o adenocarcinoma do pâncreas ou em associação com carboplatina no cancro do pulmão de não pequenas células (ver secção 4.1).

Naveruclif não deve ser utilizado em combinação com outros agentes anticancerígenos.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até um mês após o tratamento com Naveruclif. Os doentes do sexo masculino tratados com Naveruclif são aconselhados a utilizar um método contraceptivo eficaz e a evitar conceber um filho durante e até seis meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de paclitaxel em mulheres grávidas. Os dados sugerem que o paclitaxel pode provocar graves anomalias congénitas quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Naveruclif. Naveruclif não deve ser utilizado na gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar uma contraceção eficaz, a não ser que o estado clínico da mãe exija tratamento com paclitaxel.

Amamentação

O paclitaxel e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite de ratos lactantes (ver secção 5.3). Desconhece-se se o paclitaxel é excretado no leite humano. Devido a potenciais reações adversas em lactentes, Naveruclif é contraindicado durante o aleitamento. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento.

Fertilidade

As nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica induziram infertilidade em ratos machos (ver secção 5.3). Com base nas conclusões de estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina poderá ser afetada. Os doentes do sexo masculino devem procurar aconselhamento relativamente à conservação do esperma antes do tratamento, por causa da possibilidade de infertilidade irreversível devida à terapêutica com Naveruclif.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O paclitaxel tem uma influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O paclitaxel pode provocar reações adversas como cansaço (muito frequente) e tonturas (frequente), que poderão afetar a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas se sentirem cansaço ou tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes e clinicamente significativas associadas à utilização de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foram neutropenia, neuropatia periférica, artralgia/mialgia e perturbações gastrointestinais.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 6 lista as reações adversas associadas à monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em qualquer dose e em qualquer indicação durante ensaios clínicos (N = 789), nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com

gemcitabina para adenocarcinoma pancreático no ensaio clínico de fase III (N = 421), nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com carboplatina para cancro do pulmão de não pequenas células no ensaio clínico de fase III (N = 514) e ao uso pós-comercialização.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 6: Reações adversas notificadas com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica

| | Monoterapia (N=789) | Terapêutica combinada com gemcitabina (N =421) | Terapêutica combinada com carboplatina (N = 514) |
|--|---|---|---|
| Infeções e infestações | | | |
| <i>Frequentes:</i> | Infeção, infeção do trato urinário, foliculite, infeção do trato respiratório superior, candidíase, sinusite | Sépsis, pneumonia, candidíase oral | Pneumonia, bronquite, infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Sépsis ¹ , sépsis neutropénica ¹ , pneumonia, candidíase oral, nasofaringite, celulite, herpes simplex, infeção viral, herpes zoster, infeção fúngica, infeção relacionada com cateteres, infeção no local de injeção | | Sépsis, candidíase oral |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | | | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Necrose tumoral, dor metastática | | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Supressão da medula óssea, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia | Neutropenia, trombocitopenia, anemia | Neutropenia ³ , trombocitopenia ³ , anemia ³ , leucopenia ³ |
| <i>Frequentes:</i> | Neutropenia febril | Pancitopenia | Neutropenia febril, linfopenia |
| <i>Pouco frequentes:</i> | | Púrpura trombocitopénica trombótica | Pancitopenia |
| <i>Raros:</i> | Pancitopenia | | |
| Doenças do sistema imunitário | | | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Hipersensibilidade | | Hipersensibilidade medicamentosa, hipersensibilidade |
| <i>Raros:</i> | Hipersensibilidade grave ¹ | | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Anorexia | Desidratação, apetite diminuído, hipocaliemia | Apetite diminuído |
| <i>Frequentes:</i> | Desidratação, diminuição do apetite, hipocaliemia | | Desidratação |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Hipofosfatemia, retenção de fluidos, hipoalbuminemia, polidipsia, hiperglicemia, | | |

| | | | |
|---|--|--|-------------------------------|
| | hipocalcemia, hipoglicemia, hiponatremia | | |
| <i>Desconhecidos:</i> | Síndrome de lise tumoral ¹ | | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | | Depressão, insónia | |
| <i>Frequentes:</i> | Depressão, insónia, ansiedade | Ansiedade | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Agitação | | Insónia |
| Doenças do sistema nervoso | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Neuropatia periférica, neuropatia, hipoestesia, parestesia | Neuropatia periférica, tonturas, cefaleia, disgeusia | Neuropatia periférica |
| <i>Frequentes:</i> | Neuropatia sensorial periférica, tonturas, neuropatia motora periférica, ataxia, cefaleia, perturbação sensorial, sonolência, disgeusia | | Disgeusia, cefaleia, tonturas |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Polineuropatia, arreflexia, síncope, tontura postural, discinesia, hiporreflexia, neuralgia, dor neuropática, tremor, perda sensorial | Paralisia do VIIº nervo | |
| <i>Desconhecidos:</i> | Paralisias múltiplas de nervos cranianos ¹ | | |
| Afeções oculares | | | |
| <i>Frequentes:</i> | Visão turva, lacrimação aumentada, olho seco, queratoconjuntivite seca, madarose | Aumento da lacrimação | Visão turva |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Diminuição da acuidade visual, visão anormal, irritação ocular, dor ocular, conjuntivite, perturbações visuais, prurido ocular, queratite | Edema macular cistoide | |
| <i>Raros:</i> | Edema macular cistoide ¹ | | |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | | |
| <i>Frequentes:</i> | Vertigem | | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Acufenos, dor de ouvidos | | |
| Cardiopatias | | | |
| <i>Frequentes:</i> | Arritmia, taquicardia, taquicardia supraventricular | Insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia | |
| <i>Raros:</i> | Paragem cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular esquerda, bloqueio auriculoventricular ¹ , bradicardia | | |
| Vasculopatias | | | |
| <i>Frequentes:</i> | Hipertensão, linfoedema, rubor, afrontamentos | Hipotensão, hipertensão | Hipotensão, hipertensão |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Hipotensão, hipotensão ortostática, algidez periférica | Rubor | Rubor |
| <i>Raros:</i> | Trombose | | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | | |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <i>Muito frequentes:</i> | | Dispneia, epistaxe, tosse | Dispneia |
| <i>Frequentes:</i> | Pneumonite intersticial ² , dispneia, epistaxe, dor faringolaríngea, tosse, rinite, rinorreia | Pneumonite, congestão nasal | Hemoptise, epistaxe, tosse |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Embolia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, derrame pleural, dispneia de esforço, congestão sinusal, sons respiratórios diminuídos, tosse produtiva, rinite alérgica, rouquidão, congestão nasal, secura nasal, picira | Garganta seca, secura nasal | Pneumonite |
| <i>Desconhecidos:</i> | Parésia da corda vocal ¹ | | |
| Doenças gastrointestinais | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Diarreia, vômitos, náuseas, obstipação, estomatite | Diarreia, vômitos, náuseas, obstipação, dor abdominal, dor no abdómen superior | Diarreia, vômitos, náuseas, obstipação |
| <i>Frequentes:</i> | Doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia, dor abdominal, distensão abdominal, dor no abdómen superior, hipoestesia oral | Obstrução intestinal, colite, estomatite, boca seca | Estomatite, dispepsia, disfagia, dor abdominal |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Hemorragia retal, disfagia, flatulência, glossodinia, boca seca, dor gengival, fezes moles, esofagite, dor no baixo-ventre, ulceração da boca, dor oral | | |
| Afeções hepatobiliares | | | |
| <i>Frequentes:</i> | | Colangite | Hiperbilirrubinemia |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Hepatomegalia | | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Alopecia, erupção cutânea | Alopecia, erupção cutânea | Alopecia, erupção cutâneo |
| <i>Frequentes:</i> | Prurido, pele seca, anomalia das unhas, eritema, pigmentação/descoloração das unhas, hiperpigmentação cutânea, onicólise, alterações das unhas | Prurido, pele seca, afeção ungueal | Prurido, alterações das unhas |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Reação de fotossensibilidade, urticária, dor cutânea, prurido generalizado, exantema pruriginoso, anomalia da pele, alteração da pigmentação, hiperidrose, onicomadese, exantema eritematoso, exantema generalizado, dermatite, suores noturnos, exantema máculo-papular, vitiligo, hipotricose, sensibilidade do leito ungueal, mal-estar ungueal, exantema macular, exantema | | Esfoliação cutânea, dermatite alérgica, urticária |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | papular, lesões cutâneas, edema facial | | |
| <i>Muito raros:</i> | Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , necrólise epidérmica tóxica ¹ | | |
| <i>Desconhecidos:</i> | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^{1, 4} , escleroderma ¹ | | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Artralgia, mialgia | Artralgia, mialgia, dor nas extremidades | Artralgia, mialgia |
| <i>Frequentes:</i> | Dorsalgia, dor nas extremidades, dor óssea, câibras musculares, dores nos membros | Fraqueza muscular, dor óssea | Dor nas costas, dor nas extremidades, dor musculoesquelética |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Dor na parede torácica, fraqueza muscular, dor cervical, dor nas virilhas, espasmos musculares, dor musculoesquelética, dor nos flancos, desconforto nos membros, fraqueza muscular | | |
| Doenças renais e urinárias | | | |
| <i>Frequentes:</i> | | Insuficiência renal aguda | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Hematúria, disúria, polaquiúria, noctúria, poliúria, incontinência urinária | Síndrome hemolítica urémica | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | | | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Dor mamária | | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | Fadiga, astenia, pirexia | Fadiga, astenia, pirexia, edema periférico, arrepios | Fadiga, astenia, edema periférico |
| <i>Frequentes:</i> | Mal-estar geral, letargia, fraqueza, edema periférico, inflamação das mucosas, dor, arrepios, edema, estado de rendimento diminuído, dor torácica, doença tipo gripal, hiperpirexia | Reação no local de perfusão | Pirexia, dor torácica |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Desconforto torácico, marcha anormal, edema, reação no local da injeção | | Inflamação das mucosas, extravasão do local da infusão, inflamação no local de perfusão, exantema no local de perfusão |
| <i>Raros:</i> | Extravasamento | | |
| Exames complementares de diagnóstico | | | |
| <i>Muito frequentes:</i> | | Diminuição de peso, aumento da alanina aminotransferase | |
| <i>Frequentes:</i> | Diminuição do peso, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, diminuição do hematócrito, número de eritrócitos diminuído, | Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina sanguínea, aumento | Diminuição do peso, elevação da alanina aminotransferase, elevação da aspartato aminotransferase, |

| | | | |
|--|---|-------------------------|--|
| | temperatura corporal aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada | da creatinina sanguínea | elevação da fosfatase alcalina sanguínea |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Pressão arterial aumentada, aumento do peso, lactato desidrogenase sérica aumentada, creatinina sérica aumentada, glicémia aumentada, fósforo sérico aumentado, potássio sérico reduzido, bilirrubina aumentada | | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | | |
| <i>Pouco frequentes:</i> | Contusão | | |
| <i>Raros:</i> | Hipersensibilidade a radiações (" <i>radiation recall</i> "), pneumonite por radiação | | |

¹ Como notificado durante a monitorização pós-comercialização de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica.

² A frequência de pneumonite é calculada com base nos dados agrupados em 1310 doentes em ensaios clínicos tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em monoterapia para o carcinoma da mama e para outras indicações.

³ Com base em avaliações laboratoriais: grau máximo de mielossupressão (população tratada).

⁴ Em alguns doentes previamente expostos à capecitabina.

Descrição de reações adversas selecionadas

Esta secção contém as reações adversas mais frequentes e clinicamente relevantes relacionadas com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica injetável.

As reações adversas foram avaliadas em 229 doentes com carcinoma metastático da mama que foram tratados com 260 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica uma vez em intervalos de três semanas no estudo clínico de referência de fase III (nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em monoterapia).

As reações adversas foram avaliadas em 421 doentes com cancro pancreático metastático que foram tratados com paclitaxel ligado à albumina humana sérica em associação com gemcitabina (125 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina numa dose de 1000 mg/m² administrados nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias) e em 402 doentes tratados com gemcitabina em monoterapia que receberam tratamento sistémico de primeira linha para o adenocarcinoma metastático do pâncreas (nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina).

As reações adversas foram avaliadas em 514 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células que foram tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com carboplatina (100 mg/m² de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias em associação com carboplatina administrada no dia 1 de cada ciclo) no ensaio clínico aleatorizado, controlado de fase III (nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina). A toxicidade devido ao taxano comunicada pelo doente foi avaliada utilizando as 4 subescalas do questionário de avaliação funcional da terapêutica do cancro com taxano (*Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane*). Utilizando análises de medida repetidas, 3 das 4 subescalas (neuropatia periférica, dores nas mãos/pés, e audição) favoreceram as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e a carboplatina ($p \leq 0,002$). Para a outra subescala (edema), não houve qualquer diferença nos braços de tratamento.

Infecções e infestações

Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina

A sépsis foi notificada numa frequência de 5% em doentes com ou sem neutropenia que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina durante a realização de um ensaio sobre adenocarcinoma do pâncreas. Dos 22 casos de sépsis notificados em doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina, 5 tiveram um desfecho fatal. As complicações devidas ao cancro do pâncreas subjacente, especialmente obstrução biliar ou presença de *stent* biliar, foram identificadas como fatores contribuintes significativos. Se o doente ficar febril (independentemente da contagem de neutrófilos), iniciar o tratamento com antibióticos de amplo espectro. No caso de neutropenia febril, suspender Naveruclif e a gemcitabina até a febre se resolver e a CAN for ≥ 1500 células/mm³, depois retomar o tratamento em níveis de dose reduzidos (ver secção 4.2).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica-cancro da mama metastático

Em doentes com cancro da mama metastático, a neutropenia foi a toxicidade hematológica de maior importância (notificada em 79% dos doentes), e foi rapidamente reversível e dependente da dose; a leucopenia foi notificada em 71% dos doentes. Ocorreu neutropenia de grau 4 (< 500 células/mm³) em 9% dos doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. Ocorreu neutropenia febril em quatro doentes a tomarem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. Observou-se anemia (Hb < 10 g/dl) em 46% dos doentes a tomarem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, e foi grave (Hb < 8 g/dl) em três casos. Observou-se linfopenia em 45% dos doentes.

Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina

A Tabela 7 apresenta a frequência e a gravidade das anomalias laboratoriais hematológicas em doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina ou com gemcitabina.

Tabela 7: Anomalias laboratoriais hematológicas detetadas no ensaio em adenocarcinoma do pâncreas

| | Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (125 mg/m ²)/gemcitabina | | Gemcitabina | |
|--------------------------------|--|--------------|---------------|--------------|
| | Graus 1-4 (%) | Grau 3-4 (%) | Graus 1-4 (%) | Grau 3-4 (%) |
| Anemia ^{a,b} | 97 | 13 | 96 | 12 |
| Neutropenia ^{a,b} | 73 | 38 | 58 | 27 |
| Trombocitopenia ^{b,c} | 74 | 13 | 70 | 9 |

^a 405 doentes avaliados no grupo tratado com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina

^b 388 doentes avaliados no grupo tratado com gemcitabina

^c 404 doentes avaliados no grupo tratado com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina

Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina

A anemia e trombocitopenia foram notificadas com maior frequência no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e carboplatina do que no braço do Taxol e carboplatina (54% versus 28% e 45% versus 27%, respetivamente).

Doenças do sistema nervoso

Monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica-cancro da mama metastático

Em geral, a frequência e gravidade da neurotoxicidade foi dependente da dose em doentes a receberem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. Observou-se neuropatia periférica (sobretudo neuropatia sensorial de grau 1 ou 2) em 68% dos doentes a tomarem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, sendo 10% de grau 3, e não houve casos de grau 4.

Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina

Nos doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina, o tempo mediano até à primeira ocorrência de neuropatia periférica de grau 3 foi de 140 dias. O tempo mediano até à melhoria de pelo menos 1 grau foi de 21 dias, e o tempo mediano até à melhoria de neuropatia periférica de grau 3 para grau 0 ou 1 foi de 29 dias. Dos doentes cujo tratamento foi interrompido devido a neuropatia periférica, 44% (31/70 doentes) puderam reiniciar nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica numa dose reduzida. Nenhum dos doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina teve neuropatia periférica de grau 4.

Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina

No caso dos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e carboplatina, o tempo mediano até à primeira ocorrência de neuropatia periférica de grau 3 relacionada com o tratamento foi de 121 dias e o tempo mediano até à melhoria da neuropatia periférica de grau 3 relacionada com o tratamento para grau 1 foi de 38 dias. Os doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e carboplatina não tiveram neuropatia periférica de grau 4.

Afeções oculares

Durante a vigilância pós-comercialização foram notificados casos raros de redução da acuidade visual devido a edema macular cistóide durante o tratamento com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (ver secção 4.4).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina

A pneumonite foi notificada numa frequência de 4% com a utilização de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina. Dos 17 casos de pneumonite notificados em doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com gemcitabina, 2 tiveram uma evolução fatal. Monitorize cuidadosamente todos os doentes quanto a sinais e sintomas de pneumonite. Depois de excluir uma etiologia infecciosa e estabelecer o diagnóstico de pneumonite, descontinue permanentemente o tratamento com Naveruclif e gemcitabina e inicie prontamente o tratamento apropriado e medidas de suporte adequadas (ver secção 4.2).

Doenças gastrointestinais

Monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica-cancro da mama metastático

Ocorreram náuseas em 29% dos doentes e diarreia em 25% dos doentes.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica-cancro da mama metastático

Observou-se alopecia em > 80% dos doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. A maioria dos episódios de alopecia ocorreu menos de um mês após o início da terapêutica com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. Espera-se uma perda de cabelo pronunciada $\geq 50\%$ para a maioria dos doentes que venham a sofrer de alopecia.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica-cancro da mama metastático

Ocorreu artralgia em 32% dos doentes a tomarem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, grave em 6% dos casos. Ocorreu mialgia em 24% dos doentes a tomarem nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, e foi grave em 7% dos casos. Os

sintomas foram geralmente transitórios, ocorreram tipicamente três dias após a administração de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e resolveram-se no prazo de uma semana.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Monoterapia com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica-cancro da mama metastático

Foi notificada astenia/fadiga em 40% dos doentes.

População pediátrica

O estudo consistiu em 106 doentes, 104 dos quais eram doentes pediátricos com idade entre os 6 meses e menos de 18 anos (ver secção 5.1). Todos os doentes tiveram, pelo menos, 1 reação adversa. As reações adversas notificadas com mais frequência foram neutropenia, anemia, leucopenia e pirexia. As reações adversas graves notificadas em mais do que 2 doentes foram pirexia, dor nas costas, edema periférico e vômitos. Não foram identificados novos sinais de segurança no número limitado de doentes pediátricos tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica e o perfil de segurança foi semelhante ao da população adulta.

População pediátrica

O estudo consistiu em 106 doentes, 104 dos quais eram doentes pediátricos com idade entre os 6 meses e menos de 18 anos (ver secção 5.1). Todos os doentes tiveram, pelo menos, 1 reação adversa. As reações adversas notificadas com mais frequência foram neutropenia, anemia, leucopenia e pirexia. As reações adversas graves notificadas em mais do que 2 doentes foram pirexia, dor nas costas, edema periférico e vômitos. Não foram identificados novos sinais de segurança no número limitado de doentes pediátricos tratados com paclitaxel e o perfil de segurança foi semelhante ao da população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não se conhece um antídoto para a sobredosagem com paclitaxel. Na eventualidade de uma sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado. O tratamento deve ser dirigido às principais toxicidades previstas, que são a supressão de medula óssea, a mucosite e a neuropatia periférica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, alcalóides de origem vegetal e outros produtos naturais, taxanos, código ATC: L01CD01

Mecanismo de ação

O paclitaxel é um agente antimicrotubular que promove a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza os microtúbulos evitando a despolimerização. Esta estabilidade resulta na inibição da reorganização dinâmica normal da rede de microtúbulos que é essencial para as funções

vitais celulares mitóticas e da interfase. Além disto, o paclitaxel induz conjuntos ou "feixes" anormais de microtúbulos ao longo do ciclo celular e ásteres múltiplos de microtúbulos durante a mitose.

Naveruclif contém nanopartículas de paclitaxel-albumina humana sérica com um tamanho de aproximadamente 180 nm, estando o paclitaxel presente num estado amorfo, não cristalino. Ao serem administradas por via intravenosa, as nanopartículas dissociam-se rapidamente em complexos de paclitaxel solúveis, ligados à albumina, com um tamanho de aproximadamente 10 nm. A albumina é conhecida por mediar a transcitose caveolar endotelial dos constituintes do plasma e os estudos *in vitro* demonstraram que a presença de albumina promove o transporte de paclitaxel através das células endoteliais. Existe a hipótese de que este transporte caveolar transendotelial aumentado seja mediado pelo recetor gp-60 da albumina, e que haja maior acumulação de paclitaxel na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina, proteína ácida secretada e rica em cisteína (*Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine* - SPARC).

Eficácia e segurança clínica

Cancro da mama

Para apoiar o uso de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica no carcinoma da mama metastático, estão disponíveis os dados de dois estudos abertos com único braço que incluíram 106 doentes e de um estudo comparativo de fase III, aleatorizado, em que foram tratados 454 doentes. Estas informações são apresentadas abaixo.

Estudos abertos, com um único braço

Num dos estudos, as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foram administradas a 43 doentes com carcinoma da mama metastático em perfusão de trinta minutos a uma dose de 175 mg/m². O segundo estudo em 63 doentes com carcinoma da mama metastático utilizou uma dose de 300 mg/m² em perfusão de trinta minutos. Os doentes foram tratados sem pré-medicação com esteroides ou suporte de G-CSF planeado. Os ciclos foram administrados a intervalos de três semanas. As taxas de resposta em todos os doentes foram de 39,5% (IC a 95%: 24,9% - 54,2%) e 47,6% (IC a 95%: 35,3% - 60,0%), respetivamente. O tempo mediano até à progressão da doença foi de 5,3 meses (175 mg/m²; IC a 95%: 4,6 – 6,2 meses) e 6,1 meses (300 mg/m²; IC a 95%: 4,2 – 9,8 meses).

Estudo comparativo aleatorizado

Este estudo multicêntrico foi realizado em doentes com carcinoma da mama metastático, que foram tratados a cada três semanas com paclitaxel em monoterapia, sob a forma de 175 mg/m² de paclitaxel numa base de solvente administrado em perfusão de 3 horas com pré-medicação para evitar hipersensibilidade (N = 225), ou sob a forma de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica 260 mg/m² administrado em perfusão de trinta minutos sem pré-medicação (N = 229).

Sessenta e quatro por cento dos doentes tinha o estado geral comprometido (ECOG 1 ou 2) aquando da entrada no estudo; 79% apresentava metástases viscerais; e 76% tinham > 3 locais de metástases. Catorze por cento dos doentes não tinham recebido quimioterapia prévia; 27% tinham recebido quimioterapia apenas como terapêutica adjuvante, 40% apenas como terapêutica para a doença metastática, e 19% em ambas as situações. Cinquenta e nove por cento receberam o medicamento experimental como terapêutica de segunda linha ou mais. Setenta e sete por cento dos doentes tinham sido expostos anteriormente a antraciclina.

Os resultados de taxa global de resposta, tempo até à progressão da doença, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência para os doentes que receberam > 1.ª linha terapêutica, são apresentados abaixo.

Tabela 8: Resultados da taxa global de resposta, tempo mediano até à progressão da doença e sobrevivência livre de progressão por avaliação do investigador

| Variável de eficácia | Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (260 mg/m ²) | Paclitaxel numa base de solvente (175 mg/m ²) | valor de p |
|---|--|---|--------------------|
| <i>Taxa de resposta [IC a 95%] (%)</i> | | | |
| > 1 ^a linha terapêutica | 26,5 [18,98; 34,05] (n = 132) | 13,2 [7,54; 18,93] (n = 136) | 0,006 ^a |
| <i>*Tempo mediano até à progressão da doença [IC a 95%] (semanas)</i> | | | |
| > 1 ^a linha terapêutica | 20,9 [15,7; 25,9] (n = 131) | 16,1 [15,0; 19,3] (n = 135) | 0,011 ^b |
| <i>*Mediana da sobrevivência livre de progressão [IC a 95%] (semanas)</i> | | | |
| > 1 ^a linha terapêutica | 20,6 [15,6; 25,9] (n = 131) | 16,1 [15,0; 18,3] (n = 135) | 0,010 ^b |
| <i>*Sobrevivência [IC a 95%] (semanas)</i> | | | |
| > 1 ^a linha terapêutica | 56,4 [45,1; 76,9] (n = 131) | 46,7 [39,0; 55,3] (n = 136) | 0,020 ^b |

Estes dados baseiam-se no Relatório do Estudo Clínico: CA012-0 Adenda, com data final (23 de março de 2005)

^a Teste Chi quadrado

^b Teste Log rank

Foi avaliada a segurança em 229 doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica num ensaio clínico aleatorizado e controlado. A neurotoxicidade do paclitaxel foi avaliada em doentes que tiveram neuropatia periférica de grau 3 em qualquer momento durante a terapêutica, através da melhoria em um grau. O curso natural da neuropatia periférica até à resolução para as condições basais não foi avaliado e permanece desconhecido devido à toxicidade cumulativa das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica depois de > 6 ciclos de tratamento.

Adenocarcinoma do pâncreas

Um estudo aberto, aleatorizado, multinacional e multicêntrico, foi realizado em 861 doentes para comparar as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina *versus* a gemcitabina em monoterapia como tratamento de primeira linha em doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas. As nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foram administradas a doentes (N = 431) por perfusão intravenosa durante 30-40 minutos numa dose de 125 mg/m² seguido de gemcitabina por perfusão intravenosa durante 30-40 minutos numa dose de 1000 mg/m², administradas nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. No braço de tratamento comparador, a gemcitabina em monoterapia foi administrada a doentes (N = 430) de acordo com a dose e regime recomendados. O tratamento foi administrado até à progressão da doença ou até ao desenvolvimento de uma toxicidade inaceitável. Dos 431 doentes com adenocarcinoma do pâncreas que foram aleatorizados para tratamento com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com a gemcitabina, a maioria (93%) eram de raça branca, 4% de raça negra e 2% de raça asiática. Dezasseis por cento (16%) tinha um Estado Geral do índice de Karnofsky (KPS - *Karnofsky performance status*) de 100, 42% tinha um KPS de 90, 35% tinha um KPS de 80, 7% tinha um KPS de 70 e < 1% tinha um KPS inferior a 70. Os doentes com risco cardiovascular elevado, antecedentes de doença arterial periférica e/ou de doenças do tecido conjuntivo e/ou doença pulmonar intersticial foram excluídos do estudo.

Os doentes receberam uma duração mediana de tratamento de 3,9 meses no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina e de 2,8 meses no braço da gemcitabina. Trinta e dois por cento (32%) dos doentes no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina em comparação com 15% dos doentes no braço da gemcitabina receberam 6 ou mais meses de tratamento. Na população tratada, a intensidade da dose relativa mediana da gemcitabina foi de 75% no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina e de 85% no braço da gemcitabina. A intensidade da dose relativa mediana de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foi de 81%. Uma dose cumulativa

mediana mais elevada de gemcitabina foi administrada no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina (11 400 mg/m²) quando comparada com o braço da gemcitabina (9000 mg/m²).

O critério de avaliação primário da eficácia foi a sobrevivência global (OS - *overall survival*). Os principais critérios de avaliação secundários foram a sobrevivência livre de progressão (PFS - *progression-free survival*) e a taxa de resposta global (ORR - *overall response rate*), tendo sido ambas avaliadas por exame radiológico com ocultação, central, independente, utilizando as normas de orientação RECIST (Versão 1.0).

Tabela 9: Resultados de eficácia obtidos num estudo aleatorizado em doentes com adenocarcinoma do pâncreas (população de Intenção de Tratar)

| | Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (125 mg/m²)/gemcitabina (N = 431) | gemcitabina (N = 430) |
|---|---|------------------------------|
| Sobrevivência global | | |
| Número de mortes (%) | 333 (77) | 359 (83) |
| Sobrevivência global mediana, meses (IC 95%) | 8,5 (7,89; 9,53) | 6,7 (6,01; 7,23) |
| HR _{A+G/G} (IC 95%) ^a | 0,72 (0,617; 0,835) | |
| valor P ^b | < 0,0001 | |
| Taxa de sobrevivência % (IC 95%) ao fim de | | |
| 1 ano | 35% (29,7; 39,5) | 22% (18,1; 26,7) |
| 2 anos | 9% (6,2; 13,1) | 4% (2,3; 7,2) |
| Percentil 75 da sobrevivência global (meses) | 14,8 | 11,4 |
| Sobrevivência livre de progressão | | |
| Morte ou progressão, n (%) | 277 (64) | 265 (62) |
| Sobrevivência livre de progressão mediana, meses (IC 95%) | 5,5 (4,47; 5,95) | 3,7 (3,61; 4,04) |
| HR _{A+G/G} (IC 95%) ^a | 0,69 (0,581; 0,821) | |
| valor P ^b | < 0,0001 | |
| Taxa de resposta global | | |
| Resposta global completa ou parcial confirmada, n (%) | 99 (23) | 31 (7) |
| IC 95% | 19,1; 27,2 | 5,0; 10,1 |
| p _{A+G} /p _G (IC 95%) | 3,19 (2,178; 4,662) | |
| Valor p (Teste do Chi quadrado) | < 0,0001 | |

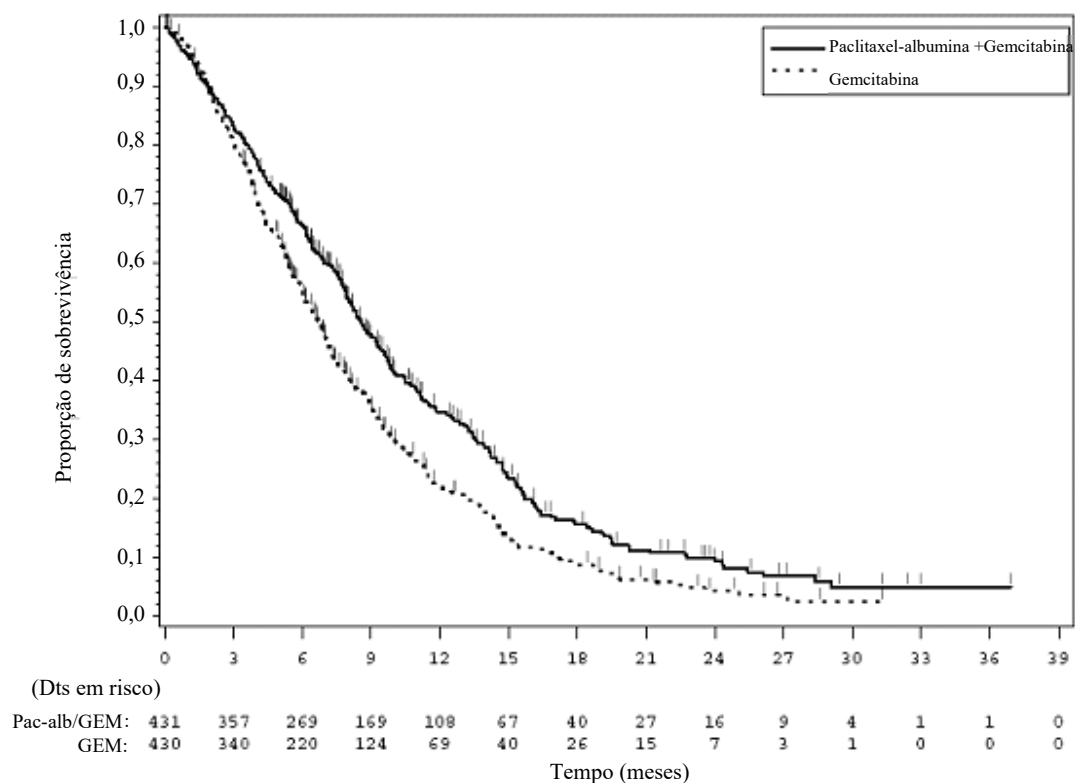
IC = intervalo de confiança, HR_{A+G/G} = razão de risco de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica+gemcitabina / gemcitabina, p_{A+G}/p_G=razão da taxa de resposta de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica+gemcitabina / gemcitabina

^a modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox

^b teste estratificado de *log-rank*, estratificado segundo a região geográfica (América do Norte *versus* outras), o KPS (70 a 80 *versus* 90 a 100) e a presença de metástases hepáticas (sim *versus* não).

Verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na OS em doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina *versus* gemcitabina em monoterapia, com um aumento de 1,8 meses da OS mediana, uma redução global de 28% do risco de morte, uma melhoria de 59% da taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano e uma melhoria de 125% da taxa de sobrevivência ao fim de 2 anos.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global (população de intenção de tratar)



Os efeitos do tratamento sobre a OS favoreceram o braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina na maioria dos subgrupos pré-especificados (incluindo sexo, KPS, região geográfica, localização primária do carcinoma do pâncreas, estadió na altura do diagnóstico, presença de metástases hepáticas, presença de carcinomatose peritoneal, procedimento prévio de Whipple, presença de *stent* biliar no início, presença de metástases pulmonares e número de locais com metástases). Nos doentes com ≥ 75 anos nos braços das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina e de gemcitabina, a Razão de Risco (HR) da sobrevivência foi de 1,08 (IC 95%: 0,653; 1, 797). Nos doentes com níveis iniciais normais de CA 19-9, o HR da sobrevivência foi de 1,07 (IC95%: 0,692; 1,661).

Verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na PFS em doentes tratados com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/gemcitabina *versus* gemcitabina isolada, com um aumento de 1,8 meses da PFS mediana.

Cancro do pulmão de não pequenas células

Conduziu-se um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto com 1052 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células de estadió IIIb/IV, sem exposição prévia a quimioterapia. O estudo comparou as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em associação com carboplatina *versus* paclitaxel à base de solvente em associação com carboplatina como tratamento de primeira linha em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células avançado. Mais de 99% dos doentes tinham um ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) *performance status* de 0 ou 1. Os doentes com neuropatia pré-existente de grau ≥ 2 ou com fatores de risco médicos graves envolvendo qualquer um dos principais sistemas de órgãos foram excluídos. As nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foram administradas aos doentes (N = 521) na forma de uma perfusão intravenosa de 30 minutos com uma dose de 100 mg/m^2 nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias, sem qualquer pré-medicação com esteroides e sem profilaxia com um fator de estimulação das colónias de granulócitos. A carboplatina foi administrada imediatamente após o fim da administração das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica, numa dose correspondente a uma $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ por via intravenosa apenas no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. O paclitaxel com base em solventes foi administrado aos doentes (N = 531) numa dose de 200 mg/m^2 , na forma de uma

perfusão intravenosa de 3 horas, com pré-medicação padrão, imediatamente seguido de carboplatina administrada por via intravenosa correspondente a uma AUC = 6 mg•min/ml. Cada fármaco foi administrado no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias. O tratamento foi administrado em ambos os braços de tratamento até à progressão da doença ou desenvolvimento de uma toxicidade não aceitável. Os doentes receberam uma mediana de 6 ciclos de tratamento em ambos os braços de tratamento.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a taxa de resposta global definida como a percentagem de doentes que atingiram uma resposta completa ou uma resposta parcial, confirmada com base numa revisão radiológica independente, central, com ocultação, utilizando os critérios RECIST (versão 1.0). Os doentes no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina tiveram uma taxa de resposta global significativamente mais elevada em comparação com os doentes no braço do controlo: 33% *versus* 25%, $p = 0,005$ (Tabela 10). Houve uma diferença significativa na taxa de resposta global no braço das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina em comparação com o braço de controlo em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células com histologia escamosa ($N = 450$, 41% *versus* 24%, $p < 0,001$), contudo, esta diferença não se traduziu numa diferença em termos de PFS ou OS. Não houve qualquer diferença na ORR entre os braços de tratamento nos doentes com histologia não escamosa ($N = 602$, 26% vs. 25%, $p = 0,808$).

Tabela 10: Taxa de resposta global no ensaio aleatorizado do cancro do pulmão de não pequenas células (população com intenção de tratar)

| Parâmetro de eficácia | Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (100 mg/m²/semana) + carboplatina (N = 521) | Paclitaxel à base de solvente (200 mg/m² de 3 em 3 semanas) + carboplatina (N = 531) |
|---|---|--|
| Taxa de resposta global (revisão independente) | | |
| Resposta global completa ou parcial confirmada, n (%) | 170 (33%) | 132 (25%) |
| IC de 95% (%) | 28,6; 36,7 | 21,2; 28,5 |
| p_A/p_T (IC de 95,1%) | 1,313 (1,082; 1,593) | |
| Valor de p^a | 0,005 | |

IC = intervalo de confiança; $RR_{A/T}$ = razão de risco de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina para paclitaxel à base de solvente/carboplatina; p_A/p_T = razão da taxa de resposta de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina para paclitaxel à base de solventes/carboplatina.

^a O valor de p baseia-se no teste do chi quadrado.

Não houve uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevivência livre de progressão (na avaliação por um radiologista sob ocultação) e a sobrevivência global entre os dois braços de tratamento. Uma análise de não inferioridade foi realizada para a PFS e a OS, com uma margem de não inferioridade pré-especificada de 15%. O critério de não inferioridade foi cumprido para a PFS e a OS com o limite superior do intervalo de confiança de 95% para as razões de risco associadas sendo inferior a 1,176 (Tabela 11).

Tabela 11: Análise de não inferioridade na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global no ensaio do cancro do pulmão de não pequenas células (população com intenção de tratar)

| | Nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (100 mg/m²/semana) + carboplatina (N = 521) | Paclitaxel à base de solvente (200 mg/m² de 3 em 3 semanas) + carboplatina (N = 531) |
|--|---|--|
| Parâmetro de eficácia | | |
| Sobrevivência sem progressão^a (revisão independente) | | |
| Morte ou progressão, n (%) | 429 (82%) | 442 (83%) |
| PFS mediana (IC de 95%) (meses) | 6,8 (5,7; 7,7) | 6,5 (5,7; 6,9) |
| RR _{AT} (IC de 95%) | 0,949 (0,830; 1,086) | |
| Sobrevivência global | | |
| Número de mortes, n (%) | 360 (69%) | 384 (72%) |
| OS mediana (IC de 95%) (meses) | 12,1 (10,8; 12,9) | 11,2 (10,3; 12,6) |
| RR _{AT} (IC de 95,1%) | 0,922 (0,797; 1,066) | |

IC = intervalo de confiança; RR_{AT} = razão de risco de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina para paclitaxel à base de solvente/carboplatina; p_N/p_T = razão da taxa de resposta de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica/carboplatina para paclitaxel à base de solventes/carboplatina.

^a De acordo com considerações metodológicas da EMA para o parâmetro de avaliação final da PFS, não se utilizaram para censura as observações omissas ou a iniciação de novas terapêuticas subsequentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos não foram estabelecidas (ver secção 4.2).

O estudo ABI-007-PST-001, um estudo de fase 1/2, multicêntrico, em regime aberto, de determinação de dose para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia preliminar das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica semanalmente em doentes pediátricos com tumores sólidos recorrentes ou refratários incluiu um total de 106 doentes com idade ≥ 6 meses e ≤ 24 anos.

A fase 1 do estudo incluiu um total de 64 doentes com idade dos 6 meses a menos de 18 anos e determinou que a dose máxima tolerada (DMT) era de 240 mg/m² administrados por perfusão ao longo de 30 minutos nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo de 28 dias.

A fase 2 do estudo, utilizando um desenho “minimax” de Simon bifásico, incluiu um total de 42 doentes com idade entre os 6 meses e os 24 anos com sarcoma de Ewing, neuroblastoma ou rabdomiossarcoma recorrentes ou refratários para a avaliação da atividade antitumoral determinada pela taxa de resposta global (ORR). Dos 42 doentes, 1 doente tinha < 2 anos de idade, 27 tinham ≥ 2 a < 12 anos, 12 tinham ≥ 12 a < 18 anos e 2 doentes adultos tinham ≥ 18 a 24 anos de idade.

Os doentes foram tratados durante uma mediana de 2 ciclos com a DMT. Dos 41 doentes elegíveis para a avaliação da eficácia na fase 1, um doente do grupo com rabdomiossarcoma (N = 14) apresentou uma resposta parcial (RP) confirmada que resultou numa ORR de 7,1% (IC 95%: 0,2 - 33,9). Não foi observada qualquer resposta completa (RC) ou RP confirmadas nem no grupo com sarcoma de Ewing (N = 13) nem no grupo com neuroblastoma (N = 14). Nenhum dos braços do estudo prosseguiu para a fase 2 uma vez que o requisito definido pelo protocolo de ≥ 2 doentes com resposta confirmada não foi cumprido.

As medianas dos resultados da sobrevivência global, incluindo o período de seguimento de 1 ano, foram de 32,1 semanas (IC 95%: 21,4; 72,9), 32,0 semanas (IC 95%: 12; não estabelecido) e 19,6 semanas (IC 95%: 4; 25,7) para os grupos de sarcoma de Ewing, neuroblastoma e rabdomiossarcoma, respetivamente.

O perfil de segurança global das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em doentes pediátricos foi consistente com o perfil de segurança conhecido das nanopartículas de

paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em adultos (ver secção 4.8). Com base nestes resultados, concluiu-se que as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em monoterapia não tem uma atividade clínica ou um benefício em termos de sobrevivência significativos que justifiquem um desenvolvimento adicional na população pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de paclitaxel total foi determinada em estudos clínicos com doses de 80 a 375 mg/m² após perfusões de 30 e 180 minutos de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica. A exposição ao paclitaxel (AUC) aumentou linearmente, de 2653 para 16 736 ng.hr/ml após a administração de 80 a 300 mg/m².

Num estudo em doentes com tumores sólidos avançados, as características farmacocinéticas do paclitaxel após a administração intravenosa de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica a 260 mg/m² ao longo de trinta minutos foram comparadas com as características após a injeção de 175 mg/m² de paclitaxel numa base de solvente, administrado ao longo de 3 horas. Com base numa análise farmacocinética não compartimental, a depuração plasmática das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica com paclitaxel foi mais elevada (43%) do que após a injeção de paclitaxel numa base de solvente, e o respetivo volume de distribuição foi também mais elevado (53%). Não houve diferenças nas semividas terminais.

Num estudo de doses repetidas com 12 doentes que receberam nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica administrado por via intravenosa a 260 mg/m², a variabilidade intradoente da AUC foi de 19% (intervalo = 3,21%-37,70%). Não houve evidência de acumulação de paclitaxel com vários ciclos de tratamento.

Distribuição

Após a administração de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica a doentes com tumores sólidos, paclitaxel é distribuído de forma uniforme no sangue e plasma e apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (94%).

A ligação proteica do paclitaxel após a administração de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foi avaliada por ultrafiltração num estudo comparativo no próprio doente. A fração livre de paclitaxel foi significativamente mais elevada com as nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica (6,2%) do que com paclitaxel numa base de solvente (2,3%). Isto resultou numa exposição significativamente mais elevada ao paclitaxel não ligado com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica do que com o paclitaxel numa base de solvente ainda que a exposição total fosse comparável. Isto é possivelmente devido ao facto do paclitaxel não ter sido captado nas micelas de Cremophor EL ao contrário do paclitaxel numa base de solvente. Com base na literatura publicada, nos estudos *in vitro* de ligação a proteínas séricas humanas, (utilizando paclitaxel em concentrações que variaram entre 0,1 a 50 µg/ml), indicam que a presença de cimetidina, ranitidina, dexametasona, ou difenidramina não afetou a ligação do paclitaxel às proteínas.

Com base na análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição total é de aproximadamente 1741 l; este grande volume de distribuição sugere uma extensa distribuição extravascular e/ou ligação do paclitaxel aos tecidos.

Biotransformação e eliminação

Com base na literatura publicada, os estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos e lâminas de tecido mostram que paclitaxel é metabolizado primariamente em 6 α -hidroxipaclitaxel; e dois metabolitos de menor importância, 3'-*p*-hidroxipaclitaxel e 6 α -3'-*p*-dihidroxipaclitaxel. A formação destes metabolitos hidroxilados é catalisada pelas isoenzimas CYP2C8, CYP3A4, e ambas as isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4, respetivamente.

Em doentes com cancro da mama metastático, após uma perfusão de 30 minutos de nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica a 260 mg/m^2 , o valor médio da excreção urinária cumulativa de substâncias ativas inalteradas correspondeu a 4% da dose total administrada com menos de 1% na forma dos metabolitos 6 α -hidroxipaclitaxel e 3'-*p*-hidroxipaclitaxel, indicando haver uma depuração não renal extensa. O paclitaxel é eliminado principalmente por metabolismo hepático e excreção biliar.

No intervalo de doses clínicas de 80 a 300 mg/m^2 , a depuração plasmática média do paclitaxel varia entre 13 a 30 l/h/m^2 , e a semivida terminal média varia entre 13 a 27 horas.

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética populacional das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica foi estudado em doentes com tumores sólidos avançados. Esta análise incluiu doentes com função hepática normal ($n = 130$), e com disfunção hepática ligeira ($n = 8$), moderada ($n = 7$) ou grave ($n = 5$) pré-existente (de acordo com os critérios do Grupo de Trabalho de Disfunção Orgânica [*Organ Dysfunction Working Group*] do NCI). Os resultados mostram que o compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > 1 a $\leq 1,5$ x LSN) não tem um efeito clinicamente importante na farmacocinética do paclitaxel. Os doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a ≤ 3 x LSN) ou grave (bilirrubina total > 3 a ≤ 5 x LSN) apresentam uma redução de 22% a 26% na taxa de eliminação máxima do paclitaxel e um aumento de, aproximadamente, 20% na AUC média do paclitaxel em comparação com doentes com uma função hepática normal. O compromisso hepático não tem efeito na C_{max} média do paclitaxel. Para além disso, a eliminação do paclitaxel mostra uma correlação inversa com a bilirrubina total e uma correlação positiva com a albumina sérica.

Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos indicam que não existe uma correlação entre a função hepática (conforme indicado pelo nível de albumina inicial ou de bilirrubina total) e a neutropenia após o ajuste em termos de exposição às nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica.

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos para doentes com uma bilirrubina total > 5 x LSN ou para doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A análise farmacocinética populacional incluiu doentes com função renal normal ($n = 65$) e com compromisso renal ligeiro ($n = 61$), moderado ($n = 23$) ou grave ($n = 1$) pré-existente (de acordo com o esboço dos critérios de orientação de 2010 da FDA). O compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina ≥ 30 a $< 90 \text{ ml/min}$) não tem um efeito clinicamente importante na taxa de eliminação máxima e na exposição sistémica (AUC e C_{max}) do paclitaxel. Os dados farmacocinéticos são insuficientes em doentes com compromisso renal grave e não existem dados em doentes com doença renal em fase terminal.

Idosos

A análise farmacocinética populacional das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica incluiu doentes com idades entre os 24 e 85 anos e mostra que a idade não influencia de forma significativa a taxa de eliminação máxima e a exposição sistémica (AUC e C_{max}) do paclitaxel.

Os modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos com dados de 125 doentes com tumores sólidos avançados indicam que os doentes com ≥ 65 anos de idade podem ser mais suscetíveis de desenvolverem neutropenia no primeiro ciclo de tratamento, embora a exposição do paclitaxel no plasma não seja afetada pela idade.

População pediátrica

A farmacocinética do paclitaxel após 30 minutos de administração intravenosa em doses no intervalo de 120 mg/m² a 270 mg/m² foi determinada em 64 doentes (2 a ≤ 18 anos) na fase 1 de um estudo de fase 1/2 com tumores sólidos pediátricos recorrentes ou refratários. Na sequência de um aumento da dose de 120 para 270 mg/m², a AUC_(0-inf) e C_{max} médias do paclitaxel variaram entre 8867 a 14 361 ng*hr/ml e entre 3488 a 8078 ng/ml, respetivamente.

Os valores do pico de exposição ao medicamento normalizados relativamente à dose, foram comparáveis ao longo do intervalo de doses estudado, contudo, os valores de exposição total ao medicamento, normalizados relativamente à dose, só foram comparáveis entre 120 mg/m² a 240 mg/m², com AUC_∞ normalizada relativamente à dose inferior ao nível de dose dos 270 mg/m². Para a DMT de 240 mg/m², a depuração média foi de 19,1 l/h e a semivida terminal foi de 13,5 horas.

Em crianças e adolescentes, a exposição ao paclitaxel aumentou com doses mais elevadas e as exposições semanais ao medicamento foram mais elevadas do que nos doentes adultos.

Outros fatores intrínsecos

A análise farmacocinética populacional das nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica indica que o sexo, a raça (Asiáticos *versus* Caucasianos) e tipo de tumores sólidos não têm um efeito clinicamente importante na exposição sistémica (AUC e C_{max}) do paclitaxel. Os doentes com um peso de 50 kg tiveram uma AUC para o paclitaxel aproximadamente 25% menor do que aqueles com um peso de 75 kg. A relevância clínica desta observação é incerta.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial carcinogénico do paclitaxel não foi estudado. Contudo, com base na literatura publicada, paclitaxel é um agente potencialmente carcinogénico e genotóxico nas doses clínicas, com base no seu mecanismo de ação farmacodinâmico. O paclitaxel mostrou ser clastogénico *in vitro* (aberrações cromossómicas em linfócitos humanos) e *in vivo* (teste de micronúcleo em ratinhos). O paclitaxel mostrou ser genotóxico *in vivo* (teste de micronúcleo em ratinhos), mas não induziu mutagenicidade no teste de Ames ou no ensaio de mutações genéticas do ovário de hamster chinês / hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (*Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*, CHO/HGPRT).

O paclitaxel em doses abaixo da dose terapêutica em humanos esteve associado a baixa fertilidade quando administrado antes e durante o acasalamento em ratos machos e fêmeas e a toxicidade fetal em ratos. Os estudos com nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina humana sérica em animais mostraram efeitos tóxicos, irreversíveis, sobre os órgãos genitais masculinos a níveis de exposição clinicamente relevantes.

O paclitaxel e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite de ratos lactantes. Após administração intravenosa de paclitaxel marcado radioativamente a ratos nos dias 9 e 10 pós-parto, verificaram-se concentrações de radioatividade no leite superiores às plasmáticas, que declinaram paralelamente às concentrações plasmáticas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina (humana) (contendo caprilato de sódio e N-acetil-L-triptofano).

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

2 anos

Estabilidade da dispersão reconstituída no frasco para injetáveis

A estabilidade química e física na utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2 °C-8 °C, na embalagem original, quando protegida da luz.

Estabilidade da dispersão reconstituída no saco para perfusão

A estabilidade química e física na utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2 °C-8 °C quando protegida da luz e, subsequentemente, durante 4 horas a 25 °C, quando não está protegida da luz.

No entanto, do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição e enchimento dos sacos para perfusão exclua riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição e o enchimento dos sacos para perfusão.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento na utilização são da responsabilidade do utilizador.

O tempo de armazenamento total combinado do medicamento reconstituído no frasco para injetáveis e no saco para perfusão, quando refrigerado e protegido da luz, é de 24 horas. Subsequentemente, a dispersão poderá ser armazenada no saco para perfusão durante 4 horas a menos de 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis não abertos

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Nem a congelação nem a refrigeração afetam adversamente a estabilidade do produto. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Dispersão reconstituída

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 50 ml (vidro de tipo 1) com uma rolha (borracha de bromobutilo) com selo de segurança (alumínio), contendo 100 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Embalagem com um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções de preparação e administração

O paclitaxel é um medicamento citotóxico antineoplásico e, como acontece com outros compostos potencialmente tóxicos, deve ter-se cuidado a manusear Naveruclif. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção. Caso a dispersão entre em contacto com a pele, lavar imediatamente e cuidadosamente com água e sabão. Caso a dispersão entre em contacto com as mucosas, estas devem ser enxaguadas cuidadosamente com água. Naveruclif deve apenas ser preparado e administrado por

peessoas com formação apropriada no manuseamento de agentes citotóxicos. As mulheres grávidas não devem manusear Naveruclif.

Devido à possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorizar cuidadosamente o local de perfusão para deteção de uma possível infiltração durante a administração do medicamento. Limitar a perfusão de Naveruclif para 30 minutos, de acordo com as instruções, diminui a probabilidade de reações relacionadas com a perfusão.

Reconstituição e administração do produto

Naveruclif apresenta-se sob a forma de pó liofilizado esterilizado para reconstituição antes da utilização. Após a reconstituição, cada ml de dispersão contém 5 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Frasco para injetáveis de 100 mg: Utilizando uma seringa esterilizada, durante pelo menos um minuto, injetar lentamente 20 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num frasco para injetáveis de Naveruclif.

A solução deve ser dirigida para as paredes interiores do frasco para injetáveis. A solução não deve ser injetada diretamente sobre o pó, dado que isto resultará na formação de espuma.

Assim que a adição estiver completa, deve deixar-se o frasco para injetáveis em posição vertical por um mínimo de cinco minutos para garantir a humidificação adequada do sólido. Depois, rodar suavemente e/ou inverter o frasco para injetáveis lentamente durante pelo menos dois minutos até à redispersão completa de todo o pó. Deve evitar-se a formação de espuma. Caso ocorra a formação de espuma ou aglomerados, deixar a dispersão em posição vertical durante pelo menos quinze minutos, até que a espuma desapareça.

A dispersão reconstituída deve ter um aspeto leitoso e homogéneo, sem precipitados visíveis. Poderá ocorrer alguma sedimentação da dispersão reconstituída. Caso sejam visíveis precipitados ou sedimentação, o frasco para injetáveis deve ser suavemente invertido uma vez mais para garantir a redispersão completa antes da utilização.

Inspecione a dispersão no frasco para injetáveis para deteção de partículas. Não administre a dispersão reconstituída caso se observem partículas no frasco para injetáveis.

O volume total exato da dispersão de 5 mg/ml necessária para o doente deve ser calculado e a quantidade apropriada de Naveruclif reconstituído deve ser injetada num saco para perfusão intravenosa, vazio, esterilizado, em PVC ou não.

A utilização de dispositivos médicos que contenham óleo de silicone como lubrificante (por ex., seringas e saco de perfusão IV) para reconstituir e administrar Naveruclif pode provocar a formação de filamentos proteicos. Administrar Naveruclif utilizando um dispositivo de perfusão incorporando um filtro de 15 µm para evitar a administração destes filamentos. A utilização de um filtro de 15 µm remove os filamentos e não altera as propriedades físicas ou químicas do medicamento reconstituído.

A utilização de filtros com dimensão do poro inferior a 15 µm pode provocar o bloqueio do filtro.

Não é necessário o uso de recipientes para solução ou de conjuntos de administração para a preparação ou administração de perfusões de Naveruclif isentos de di(2-etil-hexil) ftalato (DEHP).

Após a administração, recomenda-se a irrigação da linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para assegurar a administração da dose completa.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1778/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polónia

Ou
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Espanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Naveruclif 5 mg/ml pó para dispersão para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Após a reconstituição, cada ml de dispersão contém 5 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina (humana) (que contém caprilato de sódio e N-acetil-L-triptofano).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para dispersão para perfusão.

1 frasco para injetáveis

100 mg/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não substituir com outras formulações de paclitaxel.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injetáveis não abertos: manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para consultar as condições de conservação após a reconstituição, ver o folheto informativo.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1778/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Naveruclif 5 mg/ml pó para perfusão
paclitaxel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Após a reconstituição, cada ml de dispersão contém 5 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina (humana) (que contém caprilato de sódio e N-acetil-L-triptofano).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para perfusão

1 frasco para injetáveis

100 mg/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não substituir com outras formulações de paclitaxel.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injetáveis não abertos: manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1778/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Naveruclif 5 mg/ml pó para dispersão para perfusão paclitaxel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Naveruclif e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Naveruclif
3. Como utilizar Naveruclif
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Naveruclif
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Naveruclif e para que é utilizado

Naveruclif contém como substância ativa o paclitaxel, ligado à proteína albumina humana, na forma de pequenas partículas conhecidas por nanopartículas. O paclitaxel pertence a um grupo de medicamentos chamados “taxanos” utilizados no tratamento do cancro.

- O paclitaxel é a parte do medicamento que afeta o cancro, atua parando a divisão das células cancerosas - isto significa que elas morrem.
- A albumina é a parte que ajuda o paclitaxel dissolver-se no sangue e a atravessar as paredes dos vasos sanguíneos para o interior do tumor. Isto significa que outras substâncias químicas que podem causar efeitos indesejáveis, os quais podem constituir um risco de vida, não são necessárias. Estes efeitos indesejáveis ocorrem com muito menor frequência com Naveruclif.

Para que é utilizado Naveruclif

Naveruclif é utilizado para tratar os seguintes tipos de cancro:

Cancro da mama

- Cancro da mama que se espalhou para outras partes do corpo (chama-se a isto cancro da mama metastático).
- Naveruclif é utilizado no cancro da mama metastático quando foi utilizada pelo menos outra terapêutica, mas sem qualquer resultado e não puder fazer tratamentos que contenham um grupo de medicamentos chamados “antraciclina”.
- As pessoas com cancro metastático da mama que foram tratadas com Naveruclif quando outras terapêuticas não tiveram sucesso, tiveram uma maior probabilidade de ter uma redução do tamanho do tumor e viveram mais tempo do que as pessoas que tomaram uma terapêutica alternativa.

Cancro do pâncreas

- Naveruclif é utilizado com um medicamento chamado gemcitabina se tiver um cancro metastático do pâncreas. As pessoas com cancro metastático do pâncreas (cancro do pâncreas que se espalhou por outras partes do corpo), que foram tratadas com Naveruclif e gemcitabina num ensaio clínico viveram mais tempo do que as pessoas a receber apenas gemcitabina.

Cancro do pulmão

- Naveruclif é também utilizado juntamente com um medicamento chamado carboplatina se tiver o tipo de cancro do pulmão mais frequente chamado “cancro do pulmão de não pequenas células”.
- Naveruclif é utilizado no cancro do pulmão de não pequenas células, quando a cirurgia ou a radioterapia não são adequadas para tratar a doença.

2. O que precisa de saber antes de receber Naveruclif

Não utilize Naveruclif

- se tem alergia ao paclitaxel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a amamentar.
- se tiver uma contagem baixa de glóbulos brancos (contagens de neutrófilos na situação de referência < 1500 células/mm³ - o seu médico irá aconselhá-lo relativamente a este aspeto).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Naveruclif

- se tiver dificuldades na função renal;
- se tiver problemas graves de fígado;
- se tiver problemas cardíacos.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se apresentar alguma destas situações enquanto estiver a ser tratado com Naveruclif; o seu médico poderá interromper o tratamento ou reduzir a dose:

- se tiver, de forma anormal, nódoas negras, hemorragias ou sinais de infeções, como dores de garganta ou febre;
- se sentir dormência, formigueiros, sensação de picadas, sensibilidade ao toque ou fraqueza muscular;
- se tiver problemas em respirar, como falta de ar ou tosse seca.

Crianças e adolescentes

Naveruclif é apenas para adultos e não deve ser tomado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Naveruclif

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Naveruclif pode afetar o modo como os outros medicamentos atuam. Para além disso, outros medicamentos podem afetar o modo de funcionamento de Naveruclif.

Tenha cuidado e fale com o seu médico ao tomar Naveruclif ao mesmo tempo que qualquer um dos seguintes:

- medicamentos para tratar infeções (i.e., antibióticos tais como a eritromicina, rifampicina, etc; fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se não tiver a certeza se o medicamento que está a tomar é um antibiótico) e incluindo medicamentos para tratar infeções fúngicas (por ex., cetoconazol)
- medicamentos utilizados para estabilizar o seu humor, por vezes também designados antidepressivos (por ex., fluoxetina)
- medicamentos utilizados para tratar convulsões (epilepsia) (por ex., carbamazepina, fenitoína)
- medicamentos utilizados para ajudar a baixar os níveis de lípidos no sangue (por ex., gemfibrozil)
- medicamentos utilizados para tratar a azia ou úlceras de estômago (por ex., cimetidina)
- medicamentos utilizados para tratar o VIH ou a SIDA (por ex., ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina)
- um medicamento chamado clopidogrel utilizado para prevenir coágulos de sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

O paclitaxel poderá provocar graves anomalias congénitas, pelo que não deve ser utilizado se estiver grávida. O seu médico irá solicitar a realização de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Naveruclif.

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceutivo eficaz durante e até um mês após o tratamento com Naveruclif.

Não amamente enquanto estiver a receber Naveruclif pois não se sabe se o ingrediente ativo paclitaxel passa para o leite materno.

Os doentes do sexo masculino são aconselhados a utilizar um método contraceutivo eficaz e a evitar conceber um filho durante e até seis meses após o tratamento, e deverão procurar aconselhamento acerca da conservação do esperma antes do tratamento, por causa da possibilidade de infertilidade irreversível devida à terapêutica com Naveruclif.

Consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir cansaço ou tonturas depois de receberem Naveruclif. Se isto lhe acontecer, não conduza veículos nem utilize quaisquer ferramentas ou maquinaria.

Caso lhe sejam administrados outros medicamentos como parte do seu tratamento, deve aconselhar-se junto do seu médico no que respeita à condução de veículos e utilização de máquinas.

Naveruclif contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Naveruclif

Naveruclif ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro por perfusão intravenosa. A dose que recebe é baseada na sua área de superfície corporal e nos resultados das análises ao sangue. A dose habitual para o cancro da mama é de 260 mg/m² de área de superfície corporal administrada durante um período de 30 minutos. A dose habitual no cancro avançado do pâncreas é de 125 mg/m² da área de superfície corporal administrada durante um período de 30 minutos. A dose habitual para o cancro do pulmão de não pequenas células é de 100 mg/m² de área de superfície corporal durante um período de 30 minutos.

Com que frequência irá receber Naveruclif?

No tratamento do cancro metastático da mama, Naveruclif é habitualmente administrado uma vez de três em três semanas (no dia 1 de um ciclo de 21 dias).

No tratamento do cancro avançado do pâncreas, Naveruclif é administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de tratamento de 28 dias sendo a gemcitabina administrada imediatamente depois do Naveruclif.

No tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células, Naveruclif é administrado uma vez por semana (isto é, nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21 dias), sendo a carboplatina administrada uma vez de 3 em 3 semanas (isto é, apenas no dia 1 de cada ciclo de 21 dias) imediatamente depois de se administrar a dose de Naveruclif.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis **muito frequentes** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas:

- Perda de cabelo (a maioria dos casos de perda de cabelo ocorreu no primeiro mês de tratamento com Naveruclif. Quando ocorre, a perda de cabelo é pronunciada (mais de 50%) na maioria dos doentes)
- Erupção cutânea
- Diminuição anormal do número de tipos de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos ou leucócitos) no sangue
- Deficiência de glóbulos vermelhos
- Redução do número de plaquetas no sangue
- Efeito sobre os nervos periféricos (dor, entorpecimento, formigueiro ou perda de sensação)
- Dor numa ou mais articulações
- Dores musculares
- Náuseas, diarreia, prisão de ventre, feridas na boca, perda de apetite
- Vômitos
- Fraqueza e cansaço, febre
- Desidratação, perturbação do paladar, perda de peso
- Níveis baixos de potássio no sangue
- Depressão, problemas de sono
- Dores de cabeça
- Arrepios
- Dificuldade em respirar
- Tonturas
- Inchaço das mucosas e dos tecidos moles
- Aumento dos valores das provas de função hepática
- Dor nas extremidades
- Tosse
- Dor abdominal
- Hemorragias do nariz

Os efeitos indesejáveis **frequentes** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:

- Comichão, pele seca, problemas nas unhas
- Infecção, febre com diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue, rubor, aftas, infecção grave no sangue que pode ser causada pela diminuição de glóbulos brancos
- Diminuição da contagem de todas as células do sangue
- Dor de garganta ou no peito
- Indigestão, desconforto abdominal
- Nariz entupido
- Dor nas costas, dor nos ossos
- Diminuição da coordenação muscular ou dificuldade em ler, aumento ou diminuição da produção de lágrimas, perda de pestanas
- Alterações na frequência ou ritmo cardíaco, insuficiência cardíaca
- Diminuição ou aumento da tensão arterial
- Vermelhidão ou inchaço no local onde a agulha foi introduzida no corpo
- Ansiedade
- Infecção nos pulmões
- Infecção do trato urinário
- Obstrução nos intestinos, inflamação do intestino grosso, inflamação do canal biliar
- Insuficiência renal aguda
- Aumento da bilirrubina do sangue

- Expetorar sangue ao tossir
- Boca seca, dificuldade em engolir
- Fraqueza muscular
- Visão turva

Os efeitos indesejáveis **pouco frequentes** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas:

- aumento do peso, aumento de lactato desidrogenase no sangue, diminuição da função renal, glicémia aumentada, fósforo aumentado no sangue
- diminuição ou falta de reflexos, movimentos involuntários, dores num nervo, desmaio, tonturas quando está de pé, tremores, paralisia do nervo facial
- olhos irritados, dor nos olhos, olhos vermelhos, comichão nos olhos, visão dupla, visão reduzida ou ver luzes a piscarem, visão desfocada devido a inchaço da retina (edema macular cistoide)
- dor de ouvidos, zumbido nos ouvidos
- tossir com expetoração, falta de ar ao caminhar ou subir escadas, corrimento nasal ou nariz seco, diminuição do som da respiração, líquido no pulmão, perda de voz, coágulo de sangue nos pulmões, garganta seca
- gases, cãibra no estômago, dor ou inflamação nas gengivas, sangramento retal
- dor ao urinar, urinar com frequência, sangue na urina, incontinência urinária
- dor nas unhas, desconforto nas unhas, perda das unhas; urticária; dor na pele; reação de fotossensibilidade, descoloração da pele, aumento da transpiração, suores noturnos, zonas brancas na pele, feridas, cara inchada
- diminuição de fósforo no sangue, retenção de líquidos, albumina baixa no sangue, aumento da sede, diminuição de cálcio no sangue, glicémia reduzida no sangue, diminuição do sódio no sangue
- dor e inchaço no nariz, infeções na pele, infeção relacionada com o cateter
- hematomas
- dor do lado do tumor, necrose tumoral
- diminuição da tensão arterial quando está de pé, mãos e pés frios
- dificuldade em andar, inchaço
- reação alérgica
- diminuição da função hepática, aumento do tamanho do fígado
- dor na mama
- inquietação
- pequenas hemorragias na pele causadas por coágulos de sangue
- uma afeção que envolve a destruição dos glóbulos vermelhos e insuficiência renal aguda

Os efeitos indesejáveis **raros** podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas:

- reação na pele a outro agente ou inflamação no pulmão após radiação
- coágulo de sangue
- pulso muito lento, ataque cardíaco
- derrame do medicamento para fora da veia
- uma perturbação do sistema de condução elétrica do coração (bloqueio auriculoventricular)

Os efeitos indesejáveis **muito raros** podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas:

- inflamação/erupção cutânea grave da pele e das membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)

Efeitos indesejáveis **desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Endurecimento/espessamento da pele (esclerodermia)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Naveruclif

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis não abertos: Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a primeira reconstituição, a dispersão deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada de imediato, a dispersão poderá ser armazenada no frigorífico (2°C-8°C) até 24 horas, no frasco para injetáveis quando mantido na embalagem exterior para proteger da luz.

A dispersão reconstituída para perfusão intravenosa pode ser armazenada no frigorífico (2°C-8°C) até 24 horas, protegida da luz.

A estabilidade química e física na utilização foi demonstrada durante 24 horas, entre 2°C-8°C, quando protegida da luz, seguida de 4 horas a 25°C, quando não protegida da luz.

O seu médico ou farmacêutico é responsável pela eliminação correta de quaisquer porções não usadas de Naveruclif.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Naveruclif

- A(s) substância(s) ativa(s) é(são) o paclitaxel. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina. Após a reconstituição, cada ml de dispersão contém 5 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.
- O outro componente é a albumina (humana) (que contém caprilato de sódio e N-acetil-L-triptofano), ver secção 2 “Naveruclif contém sódio”.

Qual o aspeto de Naveruclif e conteúdo da embalagem

Naveruclif é um pó ou aglomerado liofilizado branco a amarelo para dispersão para perfusão. Naveruclif está disponível em frascos para injetáveis de vidro, contendo 100 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polónia

Ou
Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Médicos ou outros profissionais de saúde

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos ou a outros profissionais de saúde:

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

Precauções de preparação e administração

O paclitaxel é um medicamento citotóxico antineoplásico e, como acontece com outros compostos potencialmente tóxicos, deve ter-se cuidado a manusear Naveruclif. Devem ser usadas luvas, óculos e vestuário de proteção. Caso a dispersão de Naveruclif entre em contacto com a pele, lavar imediatamente e cuidadosamente com água e sabão. Caso Naveruclif entre em contacto com as mucosas, estas devem ser enxaguadas cuidadosamente com água. Naveruclif deve apenas ser preparado e administrado por pessoas com formação apropriada no manuseamento de agentes citotóxicos. As mulheres grávidas não devem manusear Naveruclif.

Devido à possibilidade de extravasamento, é aconselhável monitorizar cuidadosamente o local de perfusão para deteção de uma possível infiltração durante a administração do medicamento. Limitar a perfusão de Naveruclif para 30 minutos, de acordo com as instruções, diminui a probabilidade de reações relacionadas com a perfusão.

Reconstituição do produto e administração

Naveruclif deve ser administrado sob a supervisão de um oncologista qualificado, em unidades especializadas na administração de agentes citotóxicos.

Naveruclif apresenta-se sob a forma de pó liofilizado esterilizado para reconstituição antes da utilização. Após a reconstituição, cada ml de dispersão contém 5 mg de paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina. A dispersão reconstituída de Naveruclif é administrada por via intravenosa utilizando um dispositivo de perfusão incorporando um filtro de 15 µm.

Utilizando uma seringa esterilizada, durante pelo menos um minuto, injetar lentamente 20 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) num frasco para injetáveis de Naveruclif.

A solução deve ser dirigida para as paredes interiores do frasco para injetáveis. A solução não deve ser injetada diretamente sobre o pó, dado que tal resultará na formação de espuma.

Assim que a adição estiver completa, o frasco para injetáveis deve deixar-se em posição vertical por um mínimo de cinco minutos para garantir a humedificação adequada do sólido. Depois, rodar suavemente e/ou inverter o frasco para injetáveis lentamente durante pelo menos dois minutos até à redispersão completa de todo o pó. Tem de se evitar a formação de espuma. Caso ocorra a formação de espuma ou aglomerados, a dispersão tem de ficar em repouso durante pelo menos quinze minutos, até que a espuma desapareça.

A dispersão reconstituída deve ter um aspeto leitoso e homogéneo, sem precipitados visíveis. Poderá ocorrer alguma sedimentação da dispersão reconstituída. Caso sejam visíveis precipitados ou sedimentação, o frasco para injetáveis deve ser suavemente invertido uma vez mais para garantir a redispersão completa antes da utilização.

Inspecione a dispersão no frasco para injetáveis para deteção de partículas. Não administre a dispersão reconstituída caso se observem partículas no frasco para injetáveis.

O volume total exato da dispersão de 5 mg/ml necessária para o doente deve ser calculado e a quantidade apropriada de Naveruclif reconstituído deve ser injetada num saco para perfusão intravenosa, vazio, esterilizado, em PVC ou não.

A utilização de dispositivos médicos que contenham óleo de silicone como lubrificante (por ex., seringas e saco de perfusão IV) para reconstituir e administrar Naveruclif pode provocar a formação de filamentos proteicos. Administrar Naveruclif utilizando um dispositivo de perfusão incorporando um filtro de 15 µm para evitar a administração destes filamentos. A utilização de um filtro de 15 µm remove os filamentos e não altera as propriedades físicas ou químicas do medicamento reconstituído.

A utilização de filtros com dimensão do poro inferior a 15 µm pode provocar o bloqueio do filtro.

Não é necessário o uso de recipientes para solução ou de conjuntos de administração especializados para a preparação ou administração de perfusões de Naveruclif isentos de di(2-etil-hexil)ftalato (DEHP).

Após a administração, recomenda-se a irrigação da linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para assegurar a administração da dose completa.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Estabilidade

Antes da abertura, os frascos para injetáveis de Naveruclif são estáveis até à data indicada na embalagem, quando mantido na embalagem exterior para proteger da luz. Nem a congelação nem a refrigeração afetam adversamente a estabilidade do produto. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Estabilidade da dispersão reconstituída no frasco para injetáveis

A estabilidade química e física na utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2°C-8°C, na embalagem original, protegida da luz.

Estabilidade da dispersão reconstituída no saco de perfusão

A estabilidade química e física na utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2°C-8°C, quando protegida da luz e, subsequentemente, durante 4 horas a 25°C, quando não protegida da luz.

No entanto, do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de reconstituição e enchimento dos sacos para perfusão exclua riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição e o enchimento dos sacos para perfusão.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento na utilização são da responsabilidade do utilizador.

O tempo de armazenamento total combinado do medicamento reconstituído no frasco para injetáveis e no saco para perfusão, quando refrigerado e protegido da luz, é de 24 horas. Subsequentemente, a dispersão poderá ser armazenada no saco para perfusão durante 4 horas a menos de 25°C.